

Nuove strategie contraccettive: il dolore pelvico e il contraccettivo in regime esteso

Lorenzo Sabbioni, Antonella Verrone, Benedetta Capone, Gianmarco D'Antona,
Matteo Giorgi, Stefano Luìsi
OSTETRICIA E GINECOLOGIA, DIPARTIMENTO DI MEDICINA MOLECOLARE E DELLO SVILUPPO,
UNIVERSITÀ DI SIENA, SIENA

ABSTRACT

{ITA} Il dolore pelvico può insorgere per varie cause ma quello innescato dalla mestruazione, la dismenorrea, è quello che più frequentemente è causa di periodico e reiterato stato di malessere nella donna. Nella pratica comune si usa il contraccettivo ormonale per arginare, mitigare o eliminare il dolore della dismenorrea ma con le nuove formulazioni a regime esteso si sono aperti scenari di miglior gestione della dismenorrea e non solo.

{ENG} Pelvic pain may start and may be caused by various causal factors but the classic pelvic pain for women is the one due to the occurrence of the menstrual bleeding, triggering dysmenorrhea. In the clinical practice hormonal contraceptive preparations are the medical treatments mostly used to reduce or eliminate dysmenorrhea but with the new contraceptive preparations that delay menstrual bleeding, thanks to the extended regimen, there are better chances to control dysmenorrhea and not only that one.

INTRODUZIONE

Nel panorama delle opzioni terapeutiche nei confronti del dolore pelvico molte sono le strategie emerse recentemente. Le recenti acquisizioni in termini di terapia medica permettono un management mirato alle necessità della singola paziente ed un approccio più conservativo rispetto a schemi terapeutici o chirurgici di più lungo corso.

Una particolare attenzione va rivolta ai regimi terapeutici in regime esteso, dove un contraccettivo viene utilizzato non più nello schema classico mensile, sostituendosi al fisiologico ciclo ovarico, ma continuato per periodi più lunghi al fine di massimizzarne i benefici.

IL DOLORE PELVICO

Il dolore pelvico è definito come uno stato estremamente variabile, in continua e naturale evoluzione, nel quale fattori ambientali e personali hanno risultati e combinazioni non prevedibili. Il dolore viene perciò a figurarsi come una percezione complessa con caratteristiche cognitive e affettive considerevoli. Che uno stimolo venga percepito come doloroso oppure no dipende dunque dalla sua natura, dalla situazione nella quale è percepito e dalla memoria che se ne ha. Come risultato di tutto ciò, la International Association for the Study of Pain definisce il dolore come una esperienza sensitiva ed emozionale spiacevole, associata con un danno tissutale reale o potenziale, oppure descritto in tali termini (1).

Parlando di localizzazione, il dolore pelvico nella maggior parte dei casi si irradia a livello sottombelicale ed eventualmente raggiunge la regione lombare.

La suddivisione classica vede la distinzione tra dolore acuto e cronico e tra dolore ciclico e non ciclico. Il dolore pelvico ciclico è caratteristico di alcune condizioni quali: sindrome premenstruale,

le, dolore intermestruale, dismenorrea ed endometriosi. Il dolore pelvico non ciclico, invece, si presenta frequentemente in caso di cisti o masse ovariche, aderenze pelviche, dispareunia, tumefazioni maligne. Nel percorso diagnostico del dolore pelvico bisogna in primis escludere la presenza di una gravidanza in corso.

LA DISMENORREA

La dismenorrea, definita come dolore pelvico durante il flusso mestruale in età riproduttiva, è caratterizzata da crampi addominali ricorrenti che accompagnano generalmente i giorni di flusso. Il dolore pelvico può interessare fino al 90% di tutte le donne in età riproduttiva; sebbene nella maggior parte delle donne il dolore sia di lieve intensità, in alcune assume intensità da moderata a grave. Si suppone che la causa del dolore pelvico sia legata ad un'eccessiva produzione di prostaglandine durante la mestruazione, con conseguente aumento dell'attività contrattile uterina che causa ipossia e conseguentemente dolore (2).

Il termine dismenorrea proviene dal greco e significa "flusso mensile difficoltoso" e viene distinta in primaria e secondaria.

La dismenorrea primaria è un dolore mestruale non associato a patologie identificabili a carico dell'apparato genitale femminile. Porta frequentemente con sé sintomi sistemici quali nausea e vomito, cefalea, diarrea ed astenia. È caratterizzata dalla presenza di dolore di intensità variabile localizzato ai quadranti addominali inferiori, nel 60% dei casi anche in sede lombosacrale, che raggiunge l'apice alla comparsa del flusso mestruale, il primo giorno della mestruazione.

La patogenesi della dismenorrea primaria risulta legata a molteplici fattori, con aumento delle molecole infiammatorie e conseguentemente della contrattilità uterina. La stessa contrattilità causa ischemia ed aumentata sensibilità delle fibre

nervose alle prostaglandine, in particolare $PGF2\alpha$, i cui livelli nel sangue mestruale sono risultati maggiori nelle donne con dismenorrea rispetto ai controlli sani. L'infiammazione e l'aumentata produzione di citochine portano quindi ad un aumento della percezione dolorosa in queste pazienti.

Il dolore crampiforme alla base della dismenorrea è causato da contrazioni miometriali molto ravvicinate tra loro e di notevole ampiezza. Tali contrazioni sono indotte dalla secrezione di $PGE2$ e $PGF2\alpha$ miometriali che si liberano durante la mestruazione e che causano una riduzione del flusso ematico a livello miometriale. La conseguente vasocostrizione uterina causa ipossia tissutale e dunque dolore (3) (Figura 1). Interessante è notare come l'incidenza della dismenorrea vari a seconda dell'età. In pazienti adolescenti l'incidenza della dismenorrea primaria è di gran lunga superiore, con circa il 40% delle teenager che riferiscono la presenza di crampi addominali durante il ciclo mestruale. In donne tra i 25 e i 35 anni invece l'incidenza di dismenorrea secondaria risulta nettamente maggiore.

Fattori che possono modificare l'incidenza della dismenorrea primaria sono una riduzione dello stress percepito, una dieta più bilanciata e una regolare attività fisica. Al contrario, il tabagismo e il consumo non moderato di alcool aumentano il dolore mestruale.

Storicamente un ruolo molto importante è stato rivestito dai farmaci antiinfiammatori non steroidei, che assieme ai prodotti contenenti DHA e antiossidanti mirano all'inibizione della sintesi delle prostaglandine. Un supplemento dietetico di Vitamina B6 e di Magnesio agisce invece con una azione miorelaxante. Diversa è l'azione degli estroprogestinici, che mirano alla soppressione dell'ovulazione, riducono lo spessore endometriale e conseguentemente la quantità di flusso mestruale. Agiscono inoltre sulla percezione dolorosa limitando la produzione di prostaglandine.

I trattamenti chirurgici della dismenorrea primaria sono chiamati in causa quando alternative mediche non hanno portato a risultati soddisfacenti. Essi comprendono interventi ad alta invasività quali: neurectomia presacrale, deafferentazioni dei legamenti uterosacrali, denervazione paracervicale ed alcolizzazione del plesso pelvico. Questi interventi vanno effettuati in

centri di chirurgia di alta specializzazione e nei casi di dismenorrea severa, con importanti interferenze con la qualità di vita della paziente.

Molte donne percepiscono l'assenza di mestruazioni come una condizione patologica (4) e la concezione tradizionale che il sanguinamento mensile sia necessario permane tuttora con forza. Un sondaggio telefonico condotto nel 2002 per la Association of Reproductive Health Professionals su 491 donne di età compresa tra 18 e 49 anni ha riportato che il 31% delle intervistate considerava la mestruazione come un indicatore di non gravidanza, il 24% come un indice di fertilità e il 25% come un indice di salute. Ma data la possibilità di rimanere sane, il 44% di esse avrebbe preferito non avere mai il ciclo e la percentuale saliva al 59% per donne di età 40-49 anni. Solo il 29% delle donne desiderava una mestruazione mensile. Come bias lo studio includeva però donne con e senza sintomi mestruali e premestruali. Le convinzioni delle donne circa la mestruazione sono influenzate da fattori culturali e quindi differiscono profondamente tra gruppi etnico-sociali. I disordini correlati al ciclo mestruale sono la principale causa di assenteismo da scuola e di impossibilità a partecipare alle attività sportive tra le ragazze giovani (5).

Nello studio condotto da Ferrero nel 2006 è stato evidenziato come più del 50% delle donne intervistate senza sintomi legati alla mestruazione desidererebbero una riduzione nella frequenza delle mestruazioni e che metà di queste vorrebbero andare in amenorrea (4). Nello stesso studio è stato mostrato che gli aspetti maggiormente toccati nel corso del flusso mestruale sono la vita lavorativa (28%), le attività sportive (48%) e la vita sessuale (76%).

Una conferma del fatto che molte donne desidererebbero ridurre la frequenza del ciclo mestruale è emersa nel 2012 da un sondaggio multicentrico condotto su 4039 donne (6). Solo il 40% del totale delle donne intervistate desiderava continuare ad avere un flusso mestruale mensile. Il 60% di loro avrebbe voluto modificare la frequenza del sanguinamento riducendola a uno ogni 2-3 mesi o anche meno, assumendo continuativamente un contraccettivo orale. Un terzo delle donne avrebbe preferito che il sanguinamento si verificasse ogni 2-3 mesi;



Fig. 1 - Meccanismi patogenetici coinvolti nella genesi della dismenorrea primaria (PGs: prostaglandine).

questa percentuale era simile in tutti i Paesi, ma nel Regno Unito il numero di donne che avrebbe preferito un sanguinamento ogni 2-3 mesi era significativamente superiore rispetto a Francia, Germania e Canada. Nel complesso, il 15% delle donne ha risposto che avrebbe preferito eliminare completamente il sanguinamento mestruale, ma questo dato variava dal 4% delle donne italiane al 19% delle donne di Regno Unito e Germania. In ogni caso, la regolarità del sanguinamento risulta essere un aspetto importante per le donne. Quasi la metà delle intervistate (il 44%) ha concordato o fortemente concordato con l'affermazione "desidero un ritmo regolare del sanguinamento mestruale; il sanguinamento potrebbe verificarsi ogni mese oppure ogni due, tre o quattro mesi, ma è importante che avvenga a intervalli regolari". Le donne più giovani preferivano maggiormente un sanguinamento ogni 2-3 mesi, mentre il 19% delle donne meno giovani dichiarava che avrebbe voluto eliminare completamente il sanguinamento. Le donne giovani preferiscono un sanguinamento mensile a conferma dell'assenza di una gravidanza in corso.

Parlando nello specifico delle pazienti italiane, la frequenza maggiormente desiderata (60% dei casi) rimane comunque inferiore ad una volta al mese. Questo dato si mantiene costante in particolare nella fascia 26-35 anni e al di sopra dei 36 anni (5). Nelle pazienti più giovani, al di sotto dei 25 anni, la frequenza di coloro che desidera avere il ciclo mestruale mensilmente rimane comunque al di sotto del 50%. In conclusione, anche se il dato varia a seconda dell'età, pure in Italia un maggior lasso di tempo tra un ciclo e l'altro sarebbe desiderabile.

Per quel che riguarda l'intervallo di assunzione della pillola di 7 giorni ad ogni ciclo, la famosa "pausa", essa rappresenta più un retaggio storico che altro, non avendo una vera e propria giustificazione medica. La dismenorrea risulta infatti meglio controllata se il contraccettivo orale è somministrato in continuo (7).

Molti dei contraccettivi ormonali con schema classico 21/7 sono disegnati per mimare un fisiologico ciclo mestruale di 28 giorni, ma senza alcuna evidenza medica. Nei regimi 21/7 dolore addominale, crampi, cefalea e dolorabilità al seno sono

significativamente più frequenti durante l'intervallo libero da ormoni rispetto alle 3 settimane di pillole attive (8). I primi regimi contraccettivi orali di 28 giorni prevedevano 21 giorni di assunzione seguiti da 7 giorni liberi da ormoni, nella convinzione che le donne avrebbero ritenuto la pillola più accettabile se avesse permesso loro di mantenere la fisiologica mestruazione mensile. L'inclusione di un intervallo libero da ormoni non è dettata da una necessità medica e, come già dimostrato in precedenza, molte donne preferirebbero non avere un ciclo mestruale mensile. I regimi contraccettivi orali prolungati e tradizionali sono simili per quel che riguarda l'efficacia contraccettiva intesa come indice di Pearl. Ma l'eliminazione dell'intervallo di 7 giorni libero da ormoni dei tradizionali regimi 21/7 o la sua sostituzione con 7 giorni di estrogeno a bassa dose può aiutare a stabilizzare i livelli ormonali e ridurre i sintomi da sospensione, in particolare la dismenorrea (8).

Le motivazioni che sottostanno ad un regime contraccettivo esteso includono: una aumentata soppressione ovarica, la riduzione dei sanguinamenti uterini anomali, una riduzione dei sintomi da sospensione e, infine, una aumentata compliance. Possiamo quindi modificare l'intervallo libero da ormoni in vari modi: o accorciando l'intervallo da 7 giorni di sospensione a 4 o 5 giorni, oppure estendendo il numero di pillole attive (9). Un'ulteriore alternativa è rappresentata dall'aggiunta di estrogeni durante la tipica pausa di sette giorni (10).

Nel Maggio 2006 la FDA ha approvato un nuovo regime contraccettivo ormonale che comprende 84 giorni con 30 mcg di Etinilestradiolo associati a 150 mcg di Levonorgestrel seguiti poi da 7 giorni con 10 mcg di Etinilestradiolo. Il seguente regime porta ad un totale di 4 mestruazioni annuali, invece della fisiologica frequenza mensile.

In uno studio condotto due anni dopo l'approvazione da parte della FDA è stato mostrato come sia presente una maggiore soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio durante il tradizionale intervallo di 7 giorni senza ormoni. Rispetto ai regimi che prevedono un intervallo di 7 giorni senza ormoni (84/7 e 21/7), il regime 84/7 EE ha determinato una riduzione significativa delle concentrazioni di FSH ($P < 0,05$) durante i

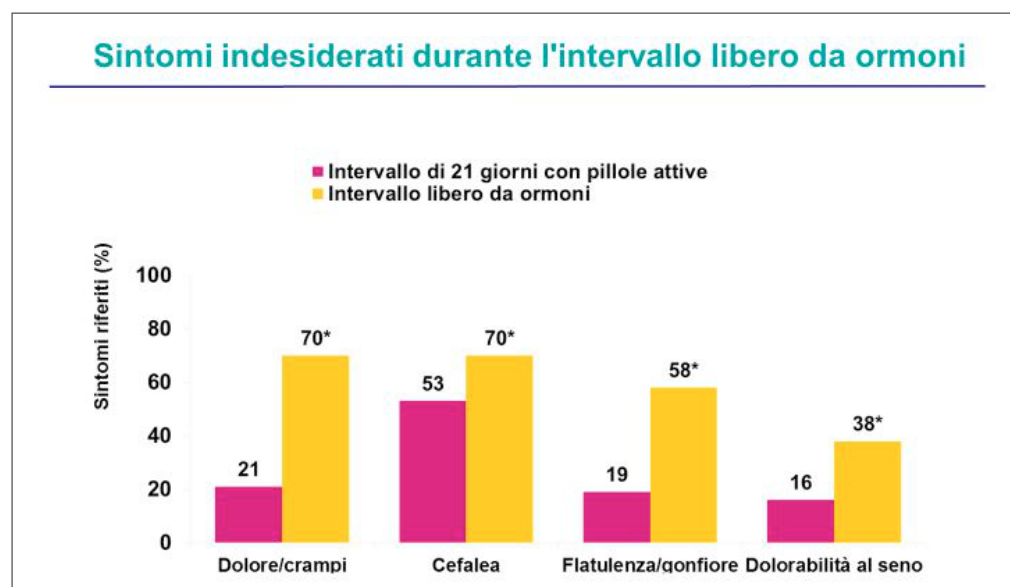


Fig. 2 - Incidenze dei sintomi durante l'assunzione della pillola e durante l'intervallo

7 giorni di Estradiolo (Figura 2) (11). Anche le concentrazioni di inibina B ed estradiolo sono rimaste basse e invariate con il regime 84/7 EE, ma sono aumentate col tempo nei regimi da 84/7 e 21/7 giorni. Queste osservazioni sono in linea con gli esami ecografici che dimostrano lo sviluppo di un minor numero di follicoli ovarici (≥ 5 mm) con il regime 84/7 EE rispetto ai regimi 84/7 e 21/7 ($P = 0,03$), dato il reclutamento di una coorte di follicoli in risposta all'FSH. Questi risultati indicano che la somministrazione quotidiana di basse dosi di Estradiolo durante il tradizionale intervallo di 7 giorni senza ormoni sopprime efficacemente l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, consentendo alla sospensione del progestinico di determinare il sanguinamento. Un regime contraccettivo in continuo inoltre garantisce una soppressione della crescita follicolare più efficace rispetto a quelli convenzionali (12).

L'efficacia è stata valutata nel corso di uno studio multicentrico di Fase III non comparativo della durata di 1 anno, condotto su più di mille donne adulte sane in età fertile ($n = 1006$) di età compresa tra 18 e 40 anni (10). L'efficacia è stata valutata utilizzando il tasso di gravidanze nel sottogruppo di donne che avevano completato almeno un ciclo di trattamento ($n = 621$), secondo l'indice di Pearl. È stata dunque dimostrata l'efficacia contraccettiva per la prevenzione delle gravidanze in termini di indice di Pearl sia per i tassi complessivi (uso tipico) sia per i tassi di fallimento del metodo (uso corretto).

L'uso di regimi prolungati comporta per le donne una maggiore esposizione ormonale su base annua rispetto ai tradizionali CO 21/7. Uno studio condotto negli USA ha valutato la farmacocinetica steady-state di 0,15 mg LNG/0,03 mg EE per 84 giorni consecutivi seguiti da 0,03 mg EE per 7 giorni (14). I parametri calcolati per il LNG dopo l'assunzione del Giorno 21 erano simili a quelli ottenuti dopo il Giorno 84 e la Cmin di LNG al giorno 21 e 84 erano comparabili. Allo stesso modo, i parametri farmacocinetici calcolati per EE dopo l'assunzione del Giorno 21 erano comparabili a quelli ottenuti dopo il giorno 84 e 91. La Cmin media dei giorni 21, 84 e 91 era comparabile. Pertanto, si può concludere che non vi sia accumulo addizionale a lungo-termine di LNG e EE quando somministrati in un regime prolungato di 91 giorni. Anche alla dose maggiore di EE (0,03 mg durante gli ultimi 7 giorni di un regime di 91) non si è verificato alcun accumulo addizionale di EE. È quindi improbabile che l'accumulo avvenga con la dose più bassa attualmente in commercio. Sebbene l'utilizzo di entrambe le formulazioni comporti per le donne una maggiore esposizione ormonale su base annua rispetto ai convenzionali CO 21/7 contenenti dosaggi simili, l'esposizione giornaliera agli estrogeni non supera mai i 30 mcg ed è comparabile all'esposizione giornaliera con altri CO.

Le mestruazioni e la fertilità vengono recuperate rapidamente nella maggior parte delle donne dopo l'interruzione dei contraccettivi orali a regime continuato (15). In uno studio condotto su 187 donne che avevano utilizzato un regime continuo

con LNG 90 mcg/EE 20 mcg per almeno 6 mesi, in tutte le partecipanti è avvenuta la ricomparsa della mestruazione spontanea o si è sviluppata una gravidanza. Con un regime esteso entro le prime 4 settimane è stato osservato un netto calo della riduzione media dei livelli di intensità del dolore, che si è poi mantenuto.

Il regime prolungato ha, infatti, consentito una riduzione della gravità del dolore pelvico significativamente superiore al regime 21/7 alle Settimane 4 e 12 ($P < 0,05$). Ha inoltre mostrato una riduzione media della dismenorrea sempre superiore al regime 21/7 più favorevole nel tempo. Il dolore pelvico, valutato secondo la scala di Biberoglu e Behrman, ha mostrato una variazione media dal livello basale sia nella dismenorrea che nel dolore pelvico non mestruale e nella dispareunia.

Entrambi i regimi hanno inoltre dimostrato una riduzione marcata del dolore pelvico entro il primo ciclo di trattamento, che si è poi mantenuto nei cicli successivi. L'utilizzo di analgesici per il regime di 28 giorni nei cicli di trattamento è rimasto simile all'utilizzo basale, mentre con un regime esteso, sfruttando la continuità del trattamento, si è avuta una progressiva riduzione dell'utilizzo durante i 91 giorni di terapia. Uno studio osservazionale pubblicato nel 2009 ha confrontato i pattern di sanguinamento di due regimi simili prolungati (9). È stato dimostrato come la presenza di 10 mcg di estradiolo al termine del regime prolungato di 84 giorni con 150 mg di Levonorgestrel comporti una riduzione statisticamente significativa nei sanguinamenti inattesi, aumentando la compliance delle pazienti. È stato inoltre visto come gli specialisti ginecologi siano più inclini a prescrivere contraccettivi ormonali in regime prolungato rispetto ad altri specialisti (16). Inoltre il 92% dei ginecologi ha dichiarato di prescriberli spesso o a volte, mentre solo il 60% dei medici di famiglia ha rilasciato la stessa affermazione (17).

Molteplici sono le condizioni mediche che potenzialmente possono beneficiare di una amenorrea iatrogena. Tra queste, oltre al dolore pelvico cronico e l'endometriosi si annoverano anche i sanguinamenti uterini anomali e i sintomi perimenopausali (18). Inoltre la soppressione del sanguinamento mestruale in donne con disordini ematologici e difetti della coagulazione risulta essere di fondamentale importanza per ristabilire i normali livelli di emoglobina ed ematocrito. Anche i sintomi neurologici legati alle mestruazioni quali cefalee e crisi epilettiche possono beneficiare della sospensione della mestruazione (18).

CONCLUSIONI

In conclusione, la somministrazione giornaliera di etinilestradiolo può risultare di beneficio rispetto ai tradizionali regimi 21/7, in molteplici condizioni ginecologiche che includono il dolore pelvico ed altre manifestazioni. Gli effetti collaterali riportati durante l'utilizzo di regimi prolungati sono risultati simili a quelli osservati con i regimi tradizionali, supportando un loro utilizzo più esteso.

{BIBLIOGRAFIA}

1. IASP (International Association for the Study of Pain), 1979.
2. Weissman AM, Hartz AJ, Hansen MD, Johnson SR. The natural history of primary dysmenorrhoea: a longitudinal study. *BJOG*. 2004;111:345-52.
3. Tu CH, Niddam DM, Chao HT, et al. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage*. 2009;47:28-35.
4. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, et al. What is the desired menstrual frequency of women without menstruation-related symptoms? *Contraception*. 2006;73:537-41.
5. Fruzzetti F, Paoletti AM, Lombardo M, et al. Attitudes of Italian women concerning suppression of menstruation with oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13:153-7.
6. Szarewski A, von Stenglin A, Rybowski S. Women's attitudes towards monthly bleeding: results of a global population-based survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17:270-283.
7. Duleba AJ, Keltz MD, Olive DL. Evaluation and management of chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;3:205-27.
8. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol*. 2000;95:261-6.
9. Kaunitz AM, Portman DJ, Hait H, Reape KZ. Adding low-dose estrogen to the hormone-free interval: impact on bleeding patterns in users of a 91-day extended regimen oral contraceptive. *Contraception*. 2009;79:350-5.
10. Anderson FD, Gibbons W, Portman D. Safety and efficacy of an extended-regimen oral contraceptive utilizing continuous low-dose ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73:229-234.
11. Vandever MA, Kuehl TJ, Sulak PJ, et al. Evaluation of pituitary-ovarian axis suppression with three oral contraceptive regimens. *Contraception*. 2008;77:162-70.
12. Reape KZ, DiLiberti CE, Hendy CH, Volpe EJ. Effects on serum hormone levels of low-dose estrogen in place of placebo during the hormone-free interval of an oral contraceptive. *Contraception*. 2008;77:34-9.
13. Davis MG, Reape KZ, Hait H. A look at the long-term safety of an extended-regimen OC. *J Fam Pract*. 2010;59:E3.
14. DiLiberti CE, O'Leary CM, Hendy CH, et al. Steady-state pharmacokinetics of an extended-regimen oral contraceptive with continuous estrogen. *Contraception*. 2011;83:55-61.
15. Davis AR, Kroll R, Soltes B, et al. Occurrence of menses or pregnancy after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2008;89:1059-63.
16. Seval DL, Buckley T, Kuehl TJ, Sulak PJ. Attitudes and prescribing patterns of extended-cycle oral contraceptives. *Contraception*. 2011;84:71-5.
17. Frederick CE, Edelman A, Carlson NE, et al. Extended-use oral contraceptives and medically induced amenorrhea: attitudes, knowledge and prescribing habits of physicians. *Contraception*. 2011;84:384-9.
18. Hillard PA. Menstrual suppression: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2014;6:631-7